

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年10月5日 (05.10.2006)

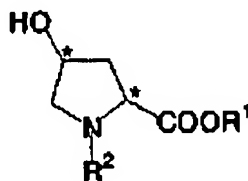
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/103986 A1

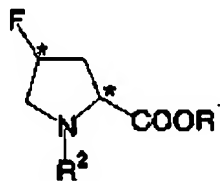
- (51) 国際特許分類:
C07D 207/16 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/305674
- (22) 国際出願日: 2006年3月22日 (22.03.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-092878 2005年3月28日 (28.03.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東ソー・エフテック株式会社 (TOSOH F-TECH, INC.) [JP/JP]; 〒7460006 山口県周南市開成町4-9-8 番地 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 近藤 典久 (KONDO, Norihisa) [JP/JP]; 〒7450825 山口県周南市秋月4-1-0-3 Yamaguchi (JP). 渡部 昭雄 (WATANABE, Akio) [JP/JP]; 〒7460022 山口県周南市野村3-2-1-1 Yamaguchi (JP). 兼崎 浩樹 (KANEZAKI, Hiroki) [JP/JP]; 〒7450025 山口県周南市築港町1-2-8 Yamaguchi (JP). 河田 恒佐 (KAWADA, Kosuke) [JP/JP]; 〒7440063 山口県下松市若宮町6-1-0 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 岸田 正行, 外 (KISHIDA, Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目2番3号丸の内仲通りビル721号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE FLUOROPROLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法



(1)



(2)

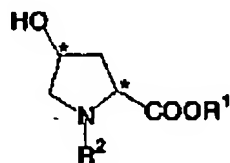
(57) Abstract: A process for producing an optically active fluoroproline derivative represented by the general formula (2) by fluorinating an optically active hydroxyproline derivative represented by the general formula (1). The process comprises adding N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl) diethylamine or N-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl) diethylamine which is inexpensive and easy to handle to an aprotic nonpolar organic solvent at a temperature of 10°C or lower and then fluorinating the compound at a temperature ranging from 10 to 50°C. This process enables to produce an optically active fluoroproline derivative represented by the general formula (2) in which the configuration at position-4 of a compound represented by the general formula (1) is inverted, in a high purity with reduced by-product production. (1) (2) wherein R¹ represents a substituted or unsubstituted alkyl or aryl group; R² represents a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl or aryloxycarbonyl group; and an asterisk (*) denotes an asymmetric carbon.

[続葉有]

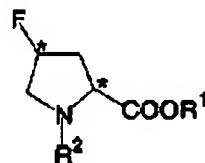


(57) 要約:

一般式(1)で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体をフッ素化し、一般式(2)で表される光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造する方法において、非プロトン性非極性有機溶媒中、安価で、取り扱いの容易なN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンまたはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを、10℃以下で添加した後、10～50℃でフッ素化を行うことにより、副生成物の生成を抑制し、一般式(1)の4位の立体配置を反転させた一般式(2)で示される光学活性フルオロプロリン誘導体を高純度で製造する方法を提供する。



(1)



(2)

(式中R1は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリール基であり、R2は置換もしくは未置換のアルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す、*は不斉炭素を示す。)

明 細 書

光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法

技術分野

- [0001] 本発明は医薬品などの中間体などに有用な光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法に関する。

背景技術

- [0002] 光学活性なフルオロプロリン誘導体は、医薬品、農薬等の中間体として極めて有用な化合物である。
- [0003] 例えば、特許文献1では、フルオロプロリン誘導体から誘導されたフルオロピロリジン誘導体が、優れたDPPIV阻害活性を有し、糖尿病、免疫疾患、皮膚病および前立腺肥大の治療に有効であると記載されている。これらの化合物の製造方法として、対応するアルコール誘導体を、求核的フッ素化剤を用いて直接フッ素化する方法が知られている。このフッ素化のための求核的フッ素化剤として、特許文献2に記載されているDAST(ジエチルアミノサルファートリフルオライド)が知られており、実際にDASTを使用したヒドロキシプロリン誘導体のフッ素化について非特許文献1中に記述がある。しかし、DASTの原料であるSF₄の毒性が高く危険であり、工業的に使用するには非常に高価である。また、DASTは室温において不安定であり、さらに爆発性の物質を生成するため、保存および使用に関して、多くの制限があり、工業的なフッ素化には不適であることが知られている。
- [0004] このDASTに代わるフッ素化剤として、FAR(フルオロアルキルアミンリエージェント： α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤)が開発されてきた。例えば、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン(いわゆるYarovenko試薬：CTT)、N-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミン(いわゆる石川試薬：PPDA)などである。これらの α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤は、DASTに比べて安定性が良く、安価であるので、工業的な水酸基のフッ素化には適する試剤である。しかし、これらの α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤は水酸基のフッ素化において、副生成物としてオレフィン体が多量生成し、所望の

フッ素化物の収率が低下することが知られている(非特許文献2、3)。

[0005] また、これらの α 、 α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤は原料の光学純度を反映したフルオロ化合物を立体特異的に得ることは困難であり、光学純度の低下が避けられなかった。実際に特許文献3の中で、2級アルコールをフッ素化剤でフッ素化した際に、原料の光学純度を維持しようという試みがなされているが、十分なものでない。また、光学活性なヒドロキシプロリン誘導体のフッ素化についても、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6の文献中にラセミ化することが、記載されている。さらに、本発明者等は、 α 、 α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤であるN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを使用して、ヒドロキシプロリン誘導体のフッ素化を行ったが、副生成物として塩素化体が多量に生成した。これらの塩素化体は目的物であるフッ素化体と沸点が近く、精製するためには非常な労力を必要とした。

特許文献1:特許WO02/38541パンフレット

特許文献2:米国特許第3, 976, 691号明細書

特許文献3:特開平9-241190号公報

非特許文献1:Tetrahedron Letter 39(10), 1169(1998)

非特許文献2:Bull. Chem. Soc. Jpn, 52(11), 3377(1979)

非特許文献3:J. Gen. Chem. 29, 2125(1959)

非特許文献4:Tetrahedron Letters, 31(51), 7403(1990)

非特許文献5:Tetrahedron Letters, 32(27), 3134(1991)

非特許文献6:Journal of Fluorine Chemistry, 60, 193(1993)

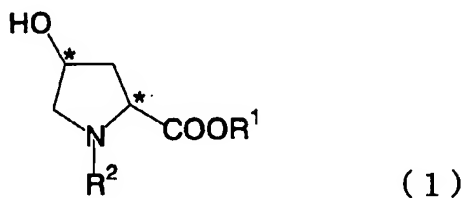
発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 従って、本発明が解決しようとする課題は、フッ素化剤として、安価で、取り扱いの容易なN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、またはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを用い、副生成物の生成を抑制してフッ素化を行い、高純度な光学活性フルオロプロリン誘導体を製造する方法を提供することである。

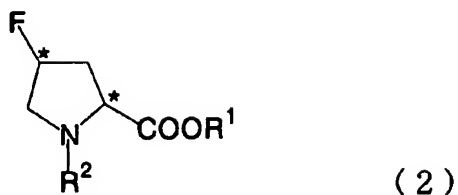
課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、このような現状に鑑み、鋭意検討を行った。その結果、フッ素化剤として、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、またはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを用いて、ヒドロキシプロリン誘導体をフッ素化する際に、反応温度、反応溶媒を最適化し、高収率、高純度で光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造できることを見出した。
- [0008] さらに上記製造方法において、フッ素化剤にN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを用い、アルコール誘導体を添加することにより、塩素化体の副生を抑制し、高収率、高純度で光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造できることを見出した。
- [0009] すなわち、本発明の第一の要旨によれば、一般式(1)
- [0010] [化1]



- [0011] (式中 R^1 は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリアル基であり、 R^2 は置換もしくは未置換のアルキル基、アリアル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリアルカルボニル基またはアリアルオキシカルボニル基を示す、*は不斉炭素を示す。)
- で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体をN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンまたはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを用いてフッ素化し、一般式(2)

- [0012] [化2]

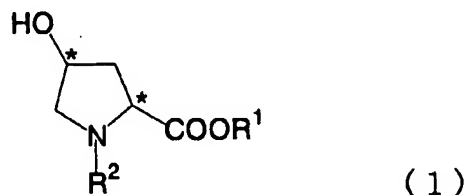


[0013] (式中 R^1 、 R^2 および*は、前記定義に同じ)

で表される光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造する方法において、非プロトン性非極性有機溶媒中、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、またはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを10℃以下で添加した後、10～50℃でフッ素化を行うことを特徴とする、一般式(1)の4位の立体配置を反転させた一般式(2)で示される光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法に関するものである。

[0014] さらに、本発明の第2の要旨によれば、一般式(1)

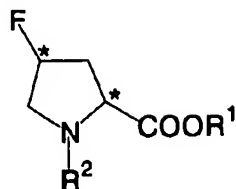
[0015] [化3]



[0016] (式中 R^1 は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリール基であり、 R^2 は置換もしくは未置換のアルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す、*は不斉炭素を示す。)

で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体をN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを用いてフッ素化し、一般式(2)

[0017] [化4]



[0018] (式中 R^1 、 R^2 および*は、前記定義に同じ)

で表される光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造する方法において、一般式(3)
 R^3OH (3)

(式中 R^3 は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリール基を示す)

で表されるアルコール誘導体を添加した非プロトン性非極性有機溶媒中、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを10℃以下で添加した後、10～50℃でフッ素化を行うことを特徴とする、一般式(1)の4位の立体配置を反転させた一般式(2)で示される光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法に関するものである。

発明の効果

[0019] 本発明により、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または、N-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを用いて光学活性なフルオロプロリン誘導体が製造できるようになった。

[0020] さらに、 α 、 α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤としてN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを用いた場合でも、塩素体の副生を抑制し、効率的に高純度なフルオロプロリン誘導体の製造が可能となり、製造コストを低減することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0022] 本発明において、原料として使用するヒドロキシプロリン誘導体は前記一般式(1)で表される水酸基を含む化合物である。

[0023] 前記一般式(1)、(2)および(3)中の前記アルキル基とは炭素数が1から20のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s

ーブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチル、n-ヘキシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、n-ヘプチル、n-オクチル、アダマンチル、メンチル、ノルボルニル、ビスクロヘキシル、n-ノニル、n-デシル、およびn-ドデシルを挙げることができる。アルキル基は場合によりハロゲン原子、シアノ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルカンスルホニル基、アリールスルホニル基、アシルアミノ基などの置換基により置換されていてもよい。

[0024] また、前記一般式(1)、(2)および(3)中の前記アリール基とは炭素数が6から20の芳香族基を意味し、例えばフェニル、ベンジル、メシチル、フェネチル、トリル、トリチル、ナフチル、アントラセニル、インドリル、およびビフェニルを挙げることができる。アリール基は場合によりアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルカンスルホニル基、アリールスルホニル基、アシルアミノ基などの置換基により置換されていてもよい。

[0025] また、前記一般式(1)および(2)中の前記アルキルカルボニル基とは炭素数が2から20のアルキルカルボニル基を意味し、アルキルカルボニル基も上記のアルキル基の場合と同様に例示でき、さらに同様の置換基により置換されていてもよい。

[0026] また、前記一般式(1)および(2)中の前記アルコキシカルボニル基とは炭素数が2から20のアルコキシカルボニル基を意味し、アルコキシカルボニル基も上記のアルキル基の場合と同様に例示でき、さらに同様の置換基により置換されていてもよい。

[0027] また、前記一般式(1)および(2)中の前記アリールカルボニル基とは炭素数が7から20のアリールカルボニル基を意味し、アリールカルボニル基も上記のアリール基の

場合と同様に例示でき、さらに同様の置換基により置換されていてもよい。

[0028] また、前記一般式(1)および(2)中の前記アリールオキシカルボニル基とは炭素数が7から20のアリールオキシカルボニル基を意味し、アリールオキシカルボニル基も上記のアリール基の場合と同様に例示でき、さらに同様の置換基により置換されていてもよい。

[0029] また、ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

[0030] 前記一般式(1)で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体として好ましいものは、例えばN-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-プロリンメチルエステル、N-ベンジル-4-ヒドロキシ-プロリンメチルエステル、N-(フルオレニルメトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-プロリンメチルエステル、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-プロリンメチルエステルなどの光学活性体を挙げることができる。

[0031] 前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体は、Tetrahedron Letters, 31(51), 7403(1990)、Tetrahedron Letters, 39(10), 1169(1998)に記載されている製法を参考に合成できる。

[0032] 前記一般式(2)で表される光学活性なフルオロプロリン誘導体として好ましいものは、例えばN-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-プロリンメチルエステル、N-ベンジル-4-フルオロ-プロリンメチルエステル、N-(フルオレニルメトキシカルボニル)-4-フルオロ-プロリンメチルエステル、N-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-プロリンメチルエステルなどの光学活性体を挙げることができる。本発明方法により得られる光学活性なフルオロプロリン誘導体は、対応する一般式(1)で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体の4位の立体配置が反転した化合物である。

[0033] 本発明の第1の製造方法において、使用するフッ素化剤としては、一般的にFAR(フルオロアルキルアミンリエージェント)と呼ばれる α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤のなかでも、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン(いわゆるYarovenko試薬:CTT)、またはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミン(いわゆる石川試薬:PPDA)である。

- [0034] 本発明の第2の製造方法において、使用するフッ素化剤は、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンである。
- [0035] 前記一般式(3)で表されるアルコール誘導体として好ましいものは、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノール、3-メチル-1-ブタノール、3, 3-ジメチル-1-ブタノール、1-ペンタノール、4-メチル-1-ペンタノール、1-ヘキサノール、ベンジルアルコールなどを挙げることができる。これらのうち、特に好ましくは、メタノール、エタノールである。
- [0036] 本発明において、使用できる溶媒は、非プロトン性非極性溶媒でフッ素化反応に不活性ならばなんら限定されるものではないが、好ましいものはアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、ジブロモメタン、クロロホルム、ブロモホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類などが挙げられる。これらの非極性有機溶媒は単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせてもよい。これらのうち、特に好ましくは、クロロホルムおよび／またはジクロロメタンである。
- [0037] 本発明の製造方法において、フッ素化反応の方法としては、前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体および溶剤を反応器に仕込み、攪拌する。さらに、低温下でN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、N-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミン、溶剤に溶解したN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または溶剤に溶解したN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを添加し、攪拌する。その後、昇温し、攪拌する。
- [0038] 仕込む順序はN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、N-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミン、溶剤に溶解したN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または、溶剤に溶解したN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンに前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体、または、溶剤に溶解した前記一般式(1)で表され

るヒドロキシプロリン誘導体を添加しても良い。

- [0039] また、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、またはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンは系中で発生させても良い。
- [0040] 本発明の第2の製造方法において、前記一般式(3)で表されるアルコール誘導体はどの時点で添加しても良い。
- [0041] 本発明の第2の製造方法において、前記一般式(3)で表されるアルコール誘導体の添加量としては、好ましくは前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体に対して、0.01~0.5モル比であり、さらに好ましくは、0.1~0.3モル比である。
- [0042] 本発明の第1の製造方法において、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または、N-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンの使用量としては、理論量以上であれば特に限定されるものではないが、好ましくは前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体1モルに対して、1~10モルであり、さらに好ましくは1.1~2モルである。
- [0043] また本発明の第2の製造方法において、N, N-ジエチル-2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチルアミンの使用量としては、前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体に前記一般式(3)で表されるアルコール誘導体を加算した理論量以上であれば特に限定されるものではないが、好ましくは前記一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体に前記一般式(3)で表されるアルコール誘導体を加算した理論量1モルに対して、1~10モルであり、さらに好ましくは1.1~2モルである。
- [0044] N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または、N-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミン添加時の温度は、10℃以下であれば、特に限定されるものではないが、通常-40~10℃であり、より好ましくは-10~10℃である。
- [0045] フッ素化のための熟成温度は、10~50℃であれば、特に限定されるものではないが、好ましくは10~30℃である。
- [0046] 攪拌速度は、攪拌が十分行われるように適宜選択される。
- [0047] 反応時間は、特に限定されるものではないが、通常1~24時間で反応は完結する

。 [0048] この反応液から、定法により所望の反応生成物を得ることができる。

[0049] 本発明の第1の製造方法では、4位の立体配置をほぼ完全に反転させることにより、ラセミ化することなく立体特異的に光学活性なフルオロプロリン誘導体を得ることができる。

例えばN-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-プロリンメチルエステルからN-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S,4S)-4-フルオロ-プロリンメチルエステルを得ることができる。

[0050] また、本発明の第2の製造方法では、塩素化体の副生を抑制し、4位の立体配置をほぼ完全に反転させることにより、ラセミ化することなく、立体特異的に、塩素化体含有量が少ない光学活性なフルオロプロリン誘導体を得ることができる。

実施例

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。以下に、実施例、比較例に用いた化合物の名称とその略号を示す。

[0051] CTT:N-(2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン

PPDA:N-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミン

(2S,4R)BHPM:N-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-プロリンメチルエステル

(2S,4S)BFPM:N-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S,4S)-4-フルオロ-プロリンメチルエステル

また、反応液はガスクロマトグラフィー (GL Sciences社製TC-1, 30m)を用いて分析した。

また塩素体含有量(重量%)は(塩素体/フッ素体)×100で算出した。

実施例 1

[0052] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)およびメタノール(0.10g、0.003mol)をクロロホルム(12g)に溶解させ、0℃に冷却し、反応液の温度を10℃以下で保持したまま、CTT(5.69g、0.030mol)を加えた。その後、反応液を30℃まで昇温し、14時間攪拌した。ガス

クロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(97.1%de)および塩素体含有量(0.4重量%)を算出した。その後、反応液に水を加え、分液し、得られた有機層から、減圧下で溶媒およびCTT残渣(N,N-ジエチル-2-クロロ-2-フルオロアセトアミド)を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、(2S,4S)BFPM(4.25g、86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): δ 5.2(dm, $J=53\text{Hz}$, 1H),
4.6-4.4(m, 1H), 4.0-3.4(m, 5H), 2.7-2.1(m, 2H), 1.4(s, 9H)

実施例 2

- [0053] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)およびエタノール(0.14g、0.003mol)をクロロホルム(18g)に溶解させ、 -10°C に冷却し、反応液の温度を 0°C 以下で保持したまま、CTT(4.55g、0.024mol)を加えた。その後、反応液を 30°C まで昇温し、15時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(97.8%de)および塩素体含有量(0.3重量%)を算出した。その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(4.40g、89%)を得た。

実施例 3

- [0054] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)およびメタノール(0.13g、0.004mol)をクロロホルム(30g)に溶解させ、 0°C に冷却し、反応液の温度を 10°C 以下で保持したまま、CTT(5.69g、0.030mol)を加えた。その後、反応液を 50°C まで昇温し、10時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(95.6%de)および塩素体含有量(0.3重量%)を算出した。その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(4.31g、87%)を得た。

実施例 4

- [0055] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)およびメタノール(0.26g、0.008mol)をクロロホルム(12g)に溶解させ、 0°C に冷却し、反応液の温度を 10°C 以下で保持したまま、CTT(7.58g、0.040mol)を加えた。その後、反応液を 30°C まで昇温し、12時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(98.1%de)および塩素体含有量(0.6重量%)を算出した。その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(4.54g、92%)を得た。

実施例 5

- [0056] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol) およびメタノール(0.19g、0.006mol)をジクロロメタン(16g)に溶解させ、0℃に冷却し、反応液の温度を10℃以下で保持したまま、CTT(5.69g、0.030mol)を加えた。その後、反応液を30℃まで昇温し、16時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(97.9%de)および塩素体含有量(0.2重量%)を算出した。その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(4.15g、84%)を得た。

実施例 6

- [0057] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)をクロロホルム(18g)に溶解させ、0℃に冷却し、反応液の温度を10℃以下で保持したまま、PPDA(6.69g、0.030mol)を加えた。その後、反応液を50℃まで昇温し、20時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度を算出した(99.2%de)。その後、反応液に水を加え、分液し、得られた有機層から、減圧下で溶媒およびPPDA残渣(N,N-ジエチル-2,3,3,3-テトラフルオロプロピオンアミド)を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=70:30)にて精製し、(2S,4S)BFPM(4.45g、90%)を得た。

比較例1

- [0058] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)およびメタノール(0.10g、0.003mol)をクロロホルム(18g)に溶解させ、反応液の温度を30～35℃で保持し、CTT(5.69g、0.030mol)を加えた。その後、反応液を30℃で保持し、14時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(85.0%de)および塩素体含有量(0.4重量%)を算出した。その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(3.71g、75%)を得た。

比較例2

- [0059] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)およびメタノール(0.10g、0.003mol)をクロロホルム(25g)に溶解させ、反応液の温度を30～35℃で保持し、CTT(7.58g、0.040mol)を加えた。その後、反応液を60℃で保持し、15時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(75.0%de)および塩素体含有量(0.8重量%)を算出した。

その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(3.17g、64%)を得た。

比較例3

- [0060] (2S,4R)BHPM(4.91g、0.020mol)をクロロホルム(18g)に溶解させ、0℃に冷却し、反応液の温度を10℃以下で保持したまま、CTT(5.69g、0.030mol)を加えた。その後、反応液を30℃で保持し、14時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーで反応終了を確認、光学純度(97.6%de)および塩素体含有量(9.3重量%)を算出した。その後、実施例1と同様の操作で単離操作を行い、(2S,4S)BFPM(3.91g、79%)を得た。

産業上の利用可能性

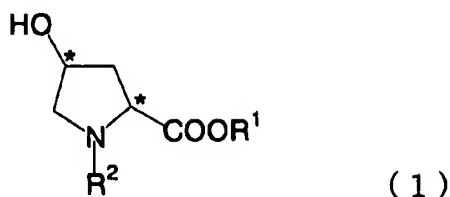
- [0061] 従来、ヒドロキシプロリン誘導体からDAST(ジエチルアミノサルファートリフルオライド)を用いてフッ素化を行い、フルオロプロリン誘導体が製造されてきた。しかし、DASTは保存および使用に関して、多くの制限があり、工業的なフッ素化は困難であった。一方、N-(2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または、N-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンのような α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤は、DASTに比べて安定性が良く、安価であるので、工業的な水酸基のフッ素化には適する試剤であるが、副生成物が多量生成し、原料の光学純度を反映したフルオロプロリン誘導体を立体特異的に得ることは困難であった。
- [0062] また、 α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤としてN-(2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを用いて、ヒドロキシプロリン誘導体のフッ素化を行う場合には、副生成物として塩素化体が多量に生成する欠点がある。これらの塩素化体は目的物であるフッ素化体と沸点および融点が近く、精製するためには非常に労力が必要となる。
- [0063] しかし、本発明により、N-(2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル)ジエチルアミン、または、N-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを用いて光学活性なフルオロプロリン誘導体が製造できるようになった。
- [0064] さらに、 α , α -ジフルオロアルキルアミンフッ素化剤としてN-(2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを用いた場合でも、塩素体の副生を抑制し、

効率的に高純度なフルオロプロリン誘導体の製造が可能となり、製造コストを低減することができ、その経済的効果は大きいものである。

請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



(式中 R^1 は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリール基であり、 R^2 は置換もしくは未置換のアルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す、*は不斉炭素を示す。)

で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体をN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンまたはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを用いてフッ素化し、一般式(2)

[化2]

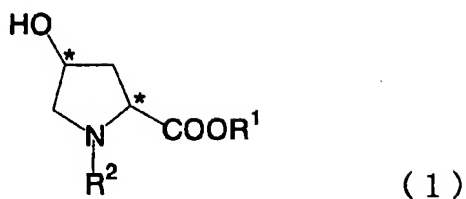


(式中 R^1 、 R^2 および*は、前記定義に同じ)

で表される光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造する方法において、非プロトン性非極性有機溶媒中、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンまたはN-(1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル)ジエチルアミンを10℃以下で添加した後、10～50℃でフッ素化を行うことを特徴とする、一般式(1)の4位の立体配置を反転させた一般式(2)で示される光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法。

[2] 一般式(1)

[化3]



(式中 R^1 は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリール基であり、 R^2 は置換もしくは未置換のアルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す、*は不斉炭素を示す。)

で表される光学活性なヒドロキシプロリン誘導体をN-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを用いてフッ素化し、一般式(2)

[化4]



(式中 R^1 、 R^2 および*は、前記定義に同じ)

で表される光学活性なフルオロプロリン誘導体を製造する方法において、一般式(3)



(式中 R^3 は置換もしくは未置換のアルキル基またはアリール基を示す)

で表されるアルコール誘導体を添加した非プロトン性非極性有機溶媒中、N-(2-クロロ-1, 1, 2-トリフルオロエチル)ジエチルアミンを10℃以下で添加した後、10～50℃でフッ素化を行うことを特徴とする、一般式(1)の4位の立体配置を反転させた一般式(2)で示される光学活性なフルオロプロリン誘導体の製造方法。

[3] 前記非プロトン性低極性有機溶媒がジクロロメタンおよび／またはクロロホルムである

請求項1または2に記載の製造方法。

- [4] 一般式(1)で表されるヒドロキシプロリン誘導体に対して、0.01～0.5モル比の一般式(3)で表されるアルコール誘導体を添加する請求項2又は3に記載の製造方法。
- [5] 一般式(3)で表されるアルコール誘導体のR³がメチルまたはエチルである請求項2ないし4のいずれか1項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/305674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/16(2006.01), C07B53/00(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07B53/00, C07D207/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X A | WO 2005/016880 A1 (TAISHO PHARM. CO., LTD., JP), 24 February, 2005 (24.02.05), Pages 6 to 9 (Family: none) | 1, 3 2, 4, 5 |
| X A | WO 2005/021534 A1 (TAISHO PHARM. CO., LTD., JP), 10 March, 2005 (10.03.05), Page 29 (Family: none) | 1, 3 2, 4, 5 |
| A | JP 09-241190 A (DAIKIN IND. LTD.), 16 September, 1997 (16.09.97), & WO 97/32835 A1 | 1-5 |
| A | JP 63-185979 A (SANRAKU OCEAN CO., LTD.), 01 August, 1988 (01.08.88), (Family: none) | 1-5 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April, 2006 (21.04.06)

Date of mailing of the international search report

02 May, 2006 (02.05.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/305674

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP 62-039546 A (KANEKAFUCHI CHEM. KABUSHIKI KAISHA), 20 February, 1987 (20.02.87), (Family: none) | 1-5 |
| A | JP 62-178566 A (KANEKAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 05 August, 1987 (05.08.87), & EP 232822 A & DE 3762852 G & ES 2016572 B | 1-5 |
| A | DEMANGE, L., Practical synthesis of Boc and Fmoc protected 4-fluoro and 4-difluoroprolines from trans-4-hydroxyproline, Tetrahedron Letters (1998), Vol.39, No.10, pages 1169 to 1172 | 1-5 |
| A | HUDLICKY, M., Stereospecific syntheses of all four stereoisomers of 4-fluoroglutamic acid, Journal of Fluorine Chemistry (1993), Vol.60, No.2-3, pages 193 to 210 | 1-5 |
| A | HUDLICKY, M., New stereospecific syntheses and x-ray diffraction structures of (-)-D-- and (+)-L--4-fluoroglutamic acid, Tetrahedron Letters (1990), Vol.31, No.51, pages 7403 to 7406 | 1-5 |
| A | TAKAOKA, A., F-Propene-Dialkylamine Reaction Products as Fluorinating Agents, Bul.Chem.Soc. Jpn. (1979), Vol.52, No.11, pages 3377 to 3380 | 1-5 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D207/16 (2006.01), C07B53/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07B 53/00, C07D 207/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2006年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), Cplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X A | WO 2005/016880 A1 (TAISHO PHARM CO LTD, JP) 2005.02.24 (ファミリーなし) 第 6-9 頁等参照 | 1, 3 2, 4, 5 |
| X A | WO 2005/021534 A1 (TAISHO PHARM CO LTD, JP) 2005.03.10 (ファミリーなし) 第 29 頁等参照 | 1, 3 2, 4, 5 |
| A | JP 09-241190 A (DAIKIN IND LTD) 1997.09.16 & WO 97/32835 A1 | 1-5 |
| A | JP 63-185979 A (SANRAKU OCEAN CO LTD) 1988.08.01 (ファミリーなし) | 1-5 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.04.2006

国際調査報告の発送日

02.05.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

4P

9837

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP 62-039546 A (KANEKAFUCHI CHEM KK) 1987.02.20 (ファミリーなし) | 1-5 |
| A | JP 62-178566 A (KANEKAFUCHI KAGAKU KOGYO KK) 1987.08.05, & EP 232822 A & DE 3762852 G & ES 2016572 B | 1-5 |
| A | DEMANGE, L., Practical synthesis of Boc and Fmoc protected 4-fluoro and 4-difluoroprolines from trans-4-hydroxyproline, Tetrahedron Letters, (1998), Vol.39, No.10, pp.1169-1172 | 1-5 |
| A | HUDLICKY, M., Stereospecific syntheses of all four stereoisomers of 4-fluoroglutamic acid, Journal of Fluorine Chemistry (1993), Vol.60, No.2-3, pp.193-210 | 1-5 |
| A | HUDLICKY, M., New stereospecific syntheses and x-ray diffraction structures of (-)-D-- and (+)-L--4-fluoroglutamic acid, Tetrahedron Letters (1990), Vol.31, No.51, pp.7403-7406 | 1-5 |
| A | TAKAOKA, A., F-Propene-Dialkylamine Reaction Products as Fluorinating Agents, Bul. Chem. Soc. Jpn. (1979), Vol.52, No.11, pp.3377-3380 | 1-5 |